

# Involvement of Rho-kinase Activation in the Pathogenesis of Coronary Hyperconstricting Responses Induced by Drug-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease

著者	相澤 健太郎
号	80
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2856号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/62260">http://hdl.handle.net/10097/62260</a>

氏 名 あいざわ けんたろう 相澤 健太郎  
学 位 の 種 類 博士 (医学)  
学位授与年月日 平成 23 年 3 月 25 日  
学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項  
研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻  
学位論文題目 Involvement of Rho-kinase Activation in the Pathogenesis of  
Coronary Hyperconstricting Responses Induced by Drug-Eluting Stents  
in Patients with Coronary Artery Disease  
(薬剤溶出性ステントによる冠動脈過収縮反応の病態：Rho キナーゼ経路の役割)  
論文審査委員 主査 教授 下川 宏明  
教授 (特命) 佐藤 成 教授 堀内 久徳

## 論 文 内 容 要 旨

【背景・目的】薬剤溶出性ステント (DES) は、現在冠動脈疾患の治療に広く用いられており、従来の金属ステント (BMS) と比較して、再狭窄率を減らすことが報告されている。その一方では必ずしも予後を改善しないことも明らかにされ、ステント内血栓症の問題とともに血管機能の異常が DES 留置の問題点として示唆されている。Rho-kinase は、低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho の標的蛋白質として同定された細胞内セリンスレオニンリン酸化酵素である。Rho-kinase の発現増加・活性化亢進が、冠動脈攣縮の分子機構の主因であること、また、ブタステント留置モデルにおいて冠動脈過収縮の主要な分子機構であることが明らかにされているが、本研究では、冠動脈疾患患者において、DES 留置後の血管過収縮反応亢進における Rho-kinase の役割について検討した。

【方法】対象は冠動脈疾患 (狭心症、無症候性心筋虚血) に対してステントを留置した 25 人 (BMS 群 9 人、DES 群 16 人) である。ステント留置後 6~10 ヶ月後に定量的冠動脈造影 (QCA)・アセチルコリン (ACh) 負荷誘発試験を行った。選択的 Rho-kinase 阻害薬である fasudil (300  $\mu$ g/分を 15 分間で冠注) の投与後に再度 ACh に対する血管反応性試験を行った。また、冠動脈の微細構造を光干渉断層法 (OCT) で評価した。

【結果】両群間における臨床的背景では、BMS 群で有意に急性冠症候群の頻度が高かったが (BMS 群 33%、DES 群 0%、 $P<0.05$ )、その他の項目では、2 群間に有意差はなかった。QCA で評価した fasudil 投与前の ACh に対する血管収縮反応は、ステント近位部・遠位部ともに DES 群で BMS 群に比し有意に亢進していた (近位部：BMS 群  $-13.0\pm 10.7\%$ 、DES 群  $-25.9\pm 16.4\%$ 、 $P=0.046$ 。ステント遠位部：BMS 群  $-24.4\pm 12.2\%$ 、DES 群  $-43.1\pm 14.9\%$ 、 $P=0.004$ )。DES 群での過収縮反応は fasudil 投与後に有意に抑制された (近位部  $-11.9\pm 12.7\%$ 、遠位部  $-14.9\pm 10.0\%$  vs. fasudil 投与前、共に  $P<0.01$ )。OCT を用いて測定したステント遠位部の血管内膜厚は、両群間で有意差は認められなかった。また内膜厚と ACh に対する血管収縮反応 (%収縮率) との間に相関関係は認められなかった。

【結論】今回の検討により、冠動脈疾患患者において DES 留置後に認められる冠動脈過収縮反応にも、Rho-kinase 経路の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 審査結果の要旨

博士論文題名 Involvement of Rho-kinase Activation in the Pathogenesis of Coronary

## Hyperconstricting Responses Induced by Drug-Eluting Stents in Patients

with Coronary Artery Disease

(薬剤溶出性ステントによる冠動脈過収縮反応の病態：Rho キナーゼ経路の役割)

所属専攻・分野名 医科学 専攻・循環器病態学 分野

学籍番号 ..... 氏名 相澤 健太郎 .....

薬剤溶出性ステント (DES) は、従来の金属ステント (BMS) と比較して、再狭窄率を減らすことが報告されており、現在冠動脈疾患の治療に広く用いられている。しかし、その一方では必ずしも予後を改善しないことも明らかにされ、ステント内血栓症の問題とともに血管機能の異常が DES 留置の問題点として示唆されている。Rho-kinase は、低分子量 GTP 結合蛋白質 Rho の標的蛋白質として同定された細胞内セリンスレオニンリン酸化酵素であるが、Rho-kinase の発現増加・活性亢進が、冠動脈攣縮の分子機構の主因であること、また、ブタステント留置モデルにおいて冠動脈過収縮の主要な分子機構であることが明らかにされている。本研究では、冠動脈疾患患者において、DES 留置後の血管過収縮反応亢進における Rho-kinase の役割について検討した。

対象は冠動脈疾患（狭心症，無症候性心筋虚血）に対してステントを留置した患者である。ステント留置後6～10ヶ月後に定量的冠動脈造影（QCA）・アセチルコリン（ACh）負荷誘発試験を行った。選択的 Rho-kinase 阻害薬である fasudil の投与後に再度 ACh に対する血管反応性試験を行った。また、冠動脈の微細構造を光干渉断層法（OCT）で評価した。QCA で評価した fasudil 投与前の ACh に対する血管収縮反応は、ステント近位部・遠位部ともに DES 群で BMS 群に比し有意に亢進していた。DES 群での過収縮反応は fasudil 投与後に有意に抑制された。OCT を用いて測定したステント遠位部の血管内膜厚は、両群間で有意差は認められなかった。また内膜厚と ACh に対する血管収縮反応（%収縮率）との間に相関関係は認められなかった。

これらの結果から、冠動脈疾患患者においても DES 留置後に認められる冠動脈過収縮反応に Rho-kinase 経路の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

本研究は、冠動脈疾患患者において、薬剤溶出性ステント留置後に生じる冠動脈過収縮反応に Rho-kinase 経路が関与していることを初めて明らかにした臨床的意義の高い研究であると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。